

10

**Offenlegungsschrift****27 25 924**

20

Aktenzeichen:

P 27 25 924.1-41

21

Anmeldetag:

8. 6. 77

22

Offenlegungstag:

21. 12. 78

30

Unionspriorität:

31 32 33

-

50

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus niedrigschmelzenden Substanzen

70

Anmelder:

HOBEG Hochtemperaturreaktor-Brennelement GmbH, 6450 Hanau

72

Erfinder:

Kadner, Martin, Dipl.-Chem., 6457 Maintal;  
Huschka, Hans, Dipl.-Chem. Dr.;  
Hackstein, Karl-Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.;  
Spener, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.; 6450 Hanau

55

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE-AS 11 57 202	AT 3 35 411
- FR 12 96 788	- FR 22 59 640
- US 31 23 855	- GB 14 54 884
DE-OS 27 11 761	- US 39 75 472
DE-OS 20 24 348	US 38 36 611
DE-OS 19 18 885	US 29 68 833
- AT 2 94 022	US 29 21 335
- CH 5 28 299	DD-Z: Chem.Techn., Bd.21,(1969), S.461-467

HOBEG

Hochtemperaturreaktor-Brennelement GmbH

6450 Hanau 11

**Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen aus niedrig-schmelzenden Substanzen**

**PATENTANSPRÜCHE**

① Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500  $\mu$ m in einem engen Kornspektrum aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 120°C, gegebenenfalls mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen, durch Ausfliessenlassen der durch Vibrationen hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen aus einer Düse unter Aufteilung des Strahles in diskrete Tröpfchen definierter Grösse, die nach Ausbildung der Kugelform im freien Fall erstarrten, dadurch gekennzeichnet, dass die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tropfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperaturdifferenz zwischen Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und umgebenden Medium zwischen 10' und 100°C und die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen 0,5 bis 5°C/cm beträgt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der an der Düse austretende Strahl und die entstehenden Tropfen von einem Gasstrom umströmt werden, dessen Temperatur oberhalb der Raumtemperatur liegt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturgradient der Tropfen- und Teilchen-Fallstrecke durch Heizung oder Kühlung der umgebenden Behälterwand gesteuert wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein Gasstrom senkrecht oder parallel zu dem gebildeten Tropfenstrom geführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass für das mit der Schmelze in Berührung stehende und die Tropfen umgebende Medium ein Inertgas verwendet wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für die Herstellung von Teilchen von 1200  $\mu$ m und grösserem Durchmesser Frequenzbereiche von 200 - 400 Hz und bei Teilchen von 500  $\mu$ m und kleiner Durchmesser-Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt werden.

- 3 -

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung von Schmelzen mit darin dispergierten Wirkstoffen die Schmelze vor Eintritt in die Düse intensiv gerührt wird, wobei die maximale Korngrösse des dispergierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsen-durchmessers sein muss.

- 4 -

809851/0152

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von kugelförmigen Teilchen mit einem Durchmesser zwischen 50 und 2500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 250 bis -2000  $\mu\text{m}$ , aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt niedriger als  $120^{\circ}\text{C}$ , mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen durch Ausfliessenlassen dieser Substanzen im schmelzflüssigen Zustand aus vibrierenden Düsen und Erstarrenlassen im freien Fall. Diese kugeligen Teilchen finden vorzugsweise Anwendung zur Herstellung von Medikamenten mit verzögerter Abgabe des Wirkstoffes an den Organismus.

Von der pharmazeutischen Industrie werden kleine kugelförmige Teilchen, vielfach Pellets oder Pillen genannt, zur Einbringung medizinischer Wirkstoffe in den menschlichen oder tierischen Körper hergestellt. Diese Teilchen bestehen in ihrer Hauptmenge aus sogenannten Trägersubstanzen und enthalten die Wirkstoffe in gelöster oder suspendierter Form. Vielfach werden diese Teilchen mit dünnen Schichten definierter Dicke umhüllt und dann z.B. in Kapseln zusammengefasst. Während die Kapselwände und die Hüllschichten sich beim Einbringen in den Organismus auflösen, sind die Trägersubstanzen im allgemeinen schwer- oder unlöslich und setzen im Organismus in definierter Geschwindigkeit die Wirkstoffe frei. Diese Freisetzungsgeschwindigkeit ist abhängig von den Eigenschaften der Trägersubstanz und der Grösse und Oberfläche der Teilchen.

Um eine gleichmässige Abgabe dieser Wirkstoffe im Organismus zu erreichen, müssen diese Eigenschaften von Teilchen zu Teilchen möglichst gleichbleibend sein und die Grössenverteilung der Teilchen muss sich in sehr engen Grenzen halten und von Charge zu Charge konstant bleiben.

Zur Herstellung solcher Teilchen aus Trägersubstanz und Wirkstoff sind Granulationsverfahren bekannt, bei denen aus einem Pulver, eventuell unter Zugabe von Bindemitteln, in Dragiertrommeln, auf rotierenden oder schwingenden Scheiben die Teilchen aufgebaut werden. Nachteilig bei dieser Verfahrensweise ist die unterschiedliche und schwankende Granulationsfähigkeit der Pulver, die grosse Streuung der Eigenschaften, wie Dichte, Porosität und Oberflächenqualität, von Teilchen zu Teilchen, und die breite Streuung der Teilchengröße des Granulats, die für den genannten Verwendungszweck zu hoch ist und nach Siebung eine unvertretbar kleine Ausbeute ergibt. Ausserdem garantiert eine trockene Mischung der Pulver von Trägersubstanz und Wirkstoff nicht eine gleichmässige Verteilung des Wirkstoffes im Träger.

Ein zweites Verfahren zur Teilchenherstellung ist die Sprüh-trocknung, bei der eine Lösung oder Suspension über Düsen in einen beheizten Raum versprüht wird. Bei diesem Verfahren ist das Durchmesserspektrum der Teilchen jedoch noch breiter als bei der Granulation und die Eigenschaftsschwankungen sind ebenfalls grösser. Diese Nachteile bleiben auch erhalten, wenn man versucht, eine Schmelze oder Schmelzsuspension in einen gekühlten Raum zu versprühen.

Weiterhin ist bekannt, eine Schmelze aus einer Düse austropfen oder ausfliessen zu lassen, wobei im letzteren Fall unter definierten Bedingungen der Strahl zu Tropfen aufreisst. Dabei können aber nur kleine Durchsätze erzielt werden, so dass auch dieses Verfahren aus Wirtschaftlichkeitsgründen für eine industrielle Anwendung im allgemeinen ausscheidet.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung kugelförmiger Teilchen mit einem Durchmesser zwischen

- 6 -

50 und 2500  $\mu$ m aus niedrigschmelzenden organischen Substanzen mit einem Schmelzpunkt unterhalb 150°C, mit darin gelösten oder dispergierten Wirkstoffen zu finden, das eine gleichmässige Teilchengrösse und gleichbleibende Eigenschaften der Teilchen gewährleistet, mit guter Verteilung des Wirkstoffes in der Trägersubstanz und grossen Durchsätzen.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die unter Vibration hoher Frequenz in Schwingung versetzten geschmolzenen Substanzen durch eine Düse fliessen und der Strahl sich in diskrete Tröpfchen definierter Grösse aufteilt, die nach Ausbildung der Kugelform im fr ien Fall erstarren, wobei erfindungsgemäss die Differenz zwischen der Düsenaustrittstemperatur des Strahls und der Temperatur des die Tropfen umgebenden Mediums sowie die Abkühlgeschwindigkeit der sich bildenden Tropfen so eingestellt wird, dass die Tr pfen vor der beginnenden Erstarrung eine ideale Kugelgestalt erlangen, und die Erstarrung und Verfestigung der kugelförmigen Teilchen anschliessend mit hoher Geschwindigkeit erfolgt.

B währt haben sich bei dem erfindungsgemässen Verfahren Temperaturdifferenzen von 10 bis 100°C zwischen der Düsenaustrittstemperatur der Schmelze und dem die Tropfen umgebenden Medium, wobei die Abkühlgeschwindigkeit zwischen 0,5 und 5°C/cm liegen sollte. Die Grösse der Erstarrungsgeschwindigkeit ist nicht kritisch, nur muss gewährleistet sein, dass die erstarrten Teilchen nach Durchfallen d r Erstarrungsstrecke, die beispielsweise bis zu 10 m betragen kann, soweit verfestigt sind, dass beim Aufprall auf den Sammelschälterboden keine Deformationen mehr auftreten können.

Zur Herstellung der Teilchen wird zunächst der feinkörnige, im allgemeinen feingemahlene Wirkstoff in d r aufgeschmolzenen Trägersubstanz gelöst oder dispergiert. Als Wirkstoffe kommen die ver-

- 7 -

809851/0152

schiedenen, beispielsweise über den Magen-Darmtrakt dem Organismus zugeführten, pharmazeutischen Wirkstoffe in Anwendung. Als Trägersubstanzen dienen vor allem wachs- und fettartige Substanzen, die sich beispielsweise im Magen-Darmtrakt nicht oder nur sehr langsam auflösen, so dass die Teilchen im Organismus als Wirkstoff-Deposit wirksam sind. Verwendet werden im allgemeinen Trägerstoffe mit Schmelzpunkten bzw. Erweichungs- und Schmelzintervallen zwischen etwa 50 und 120°C, vorzugsweise unterhalb von 90°C, wie beispielsweise Fette, Fettalkohole, Paraffinwachse und andere wachsartige Substanzen, und zwar sowohl Naturstoffe als auch synthetische Stoffe.

Die Schmelze der Trägersubstanz mit dem darin aufgelösten oder suspendiertem Wirkstoff wird in einem thermostatisierten, mit einer Düse verbundenen Vorratsbehälter auf einer bestimmten Temperatur gehalten. Die Düsenaustrittstemperatur der Schmelze ist von entscheidender Bedeutung für die Durchführung des Prozesses. Die Düsenaustrittstemperatur muss je nach Höhe des Schmelzpunktes, Teilchengröße und Anteil an suspendiertem Wirkstoff etwa 10 bis 70°C über dem Schmelzpunkt der Trägersubstanz liegen, damit die Viskosität der Schmelze mit dem darin enthaltenen suspendierten Wirkstoff beim Aufreissen des Strahls der Schmelze und im Moment der Ausbildung der kugelförmigen Tropfen genügend niedrig ist, um die zur Kugelbildung notwendigen Oberflächenkräfte wirksam werden zu lassen. Um eine möglichst ideale Kugelform zu erhalten, muss die Schmelze bei der Düsenaustrittstemperatur möglichst eine Viskosität von weniger als 60 cP, vorzugsweise von etwa 10 - 20 cP (entsprechend 0,1 - 0,2 g/cm sec) besitzen. Die Düsenaustrittstemperatur ist an sich nur dadurch nach oben begrenzt, dass verschiedene Wirkstoffe und Trägersubstanzen sich bei höheren Temperaturen zersetzen. Je nach Trägersubstanz, Teilchengröße und Anteil an suspendiertem Wirkstoff liegt die Düsenaustrittstemperatur bei dem erfindungsgemässen Verfahren zwischen 40 und 150°C.

Um eine gleichmässige Strömung der Schmelze durch die Düsen und eine gleichmässige Tropfenbildung aus dem austretenden Strahl zu erhalten, sollte die Strömungsgeschwindigkeit möglichst konstant gehalten werden und bei Teilchengrösse von 50 bis 2500, um im Bereich von 1 bis 100 cm/sec liegen. Dies wird durch erreicht, dass die Schmelze bei konstanter Temperatur unter konstantem Druck durch die Düse gepresst wird. Der Schmelzen-Vorratsbehälter wird daher vorteilhafterweise temperiert und mit einem festen Gasdruck beaufschlagt. Vorzugsweise werden Drücke zwischen 0,1 und 1 bar Überdruck angewendet.

Dem aus der Düse austretenden Strahl wird eine konstante harmonische Schwingung mit einer Frequenz von mindestens 50 Hz aufgeprägt, die den Strahl in die gleiche Zahl von Teilchen pro Sekunde aufreisst. Die Grösse der sich bildenden Teilchen hängt ab von der Frequenz und der gewählten Volumengeschwindigkeit der ausfliessenden Schmelze. Der Düsendurchmesser, aus dem sich der Strahldurchmesser ergibt, muss an die geforderte Teilchengrösse angepasst sein, um eine gute Tropfenbildung zu erreichen.

In dem Zeitintervall zwischen dem Austritt der Schmelze aus der Düse und der Ausbildung der Tropfen in exakter Kugelform erfolgt in Wärmeaustausch an das umgebende Medium und damit eine Abkühlung. Die Fallstrecke in diesem Zeitintervall beträgt normalerweise zwischen 2 und 30 cm, wobei die Abkühlgeschwindigkeit vorteilhaft erweise zwischen 0,5 und 5°C pro cm liegt.

Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, insbesondere bei Anwendung von Trägersubstanzen mit hohem Schmelzpunkt, den an der Düse austretenden Strahl und die entstehenden Tropfen mit einem Gasstrom, dessen Temperatur über der Raumtemperatur liegt, zu umströmen, um die Abkühlgeschwindigkeit zu verringern. Die Abkühlgeschwindigkeit sollt immer unter einem Wert von etwa

- 9 -

5 Grad/cm Fallstrecke liegen, um eine gute Kugelform zu erhalten. Das gasförmige Medium, das den aus der Düse austretenden Strahl umgibt, kann durch einen diesen Teil der Fallstrecke umgebenden Heizmantel erwärmt werden. Durch Konvektion tritt eine Gasströmung auf, die den Wärmeübergang verbessert. Von besonderem Vorteil ist die Anwendung eines vorgewärmten Gasstromes, der beispielsweise mit einer Ringdüse eingeführt wird.

Während bis zum Augenblick der Ausbildung der Kugelform die Schmelzsubstanz eine ausreichend niedrige Viskosität besitzen muss, muss der sich anschliessende Erstarrungsvorgang möglichst rasch eingeleitet und abgeschlossen werden, damit diese Kugelform bei der Erstarrung erhalten bleibt. Während des Erstarrungsvorgangs wird der Tropfen zunächst bis zur Erstarrungstemperatur abgekühlt, anschliessend wird die Schmelzwärme abgeführt, bis der Tropfen vollständig erstarrt ist. Der erstarrte, kugelförmige Tropfen wird dann am Ende der Fallstrecke aufgefangen, wenn er eine ausreichende Festigkeit besitzt, damit eine Deformation beim Aufprall ausgeschlossen ist. Hierfür ist es bei vielen Trägersubstanzen erforderlich, die Teilchen im unteren Teil der Fallstreck um 10 bis 30°C unter die Erstarrungstemperatur abzukühlen, wobei die Erstarrungstemperatur bei vielen Fetten und Wachsen etwa 10 bis 20°C unter der Schmelztemperatur liegt.

Für die erfindungsgemäße Durchführung des Erstarrungsvorgangs sind Fallstrecken von mindestens etwa 1 m erforderlich. Bei Teilchen mit grossem Durchmesser ist eine besonders grosse Wärmemenge abzuführen, wozu eine entsprechend lange Fallstrecke erforderlich ist. Es hat sich als besonders vorteilhaft erwiesen, den Temperaturgradient im unteren Teil der Fallstrecke durch Kühlung der umgebenden Behälterwand zu steuern und dadurch die Fall-

- 10 -

809851/0152

- 10 -

strecke zu verkürzen. Vorteilhaft ist eine Kühlung der Behälterwand entlang der Fallstrecke auf + 10 bis -20°C. Weiterhin ist es von besonderem Vorteil, den Auffangbehälter am unteren Ende der Fallstrecke auf etwa -30°C zu kühlen, um bei Teilchen mit niedrigem Schmelzpunkt ein Zusammenbacken oder Verkleben zu vermeiden.

Es wurde weiterhin gefunden, dass durch einen Gasstrom, der parallel von oben oder senkrecht zu dem gebildeten Tropfenstrom einwirkt, ein Berühren und damit Zusammenfliessen bzw. -kleben der noch flüssigen bzw. weichen Teilchen verhindert wird, da durch diesen Gasstrom der Abstand zwischen den Tropfen vergrössert wird. Durch diese Beaufschlagung mit einem Gasstrom von oben erhält man ausserdem den Vorteil, dass die Relativgeschwindigkeit zwischen den Tropfen und der umgebenden Luft verringert und damit die Luftreibung verkleinert wird, so dass die Ausbildung runder Teilchen beim Abkühlvorgang leichter vor sich geht. Es hat sich gezeigt, dass beispielsweise bei Verwendung einer Ringspaltdüse von 10 mm Durchmesser und 0,1 mm Spaltweite mit einer Gasströmung von 3 l/min durch den parallel geführten Gasstrahl eine geeignete Abstandsvergrösserung erzielt wird, so dass eine enge Korngrössenverteilung der entstehenden Teilchen erreicht wird. In ähnlicher Weise wird durch einen seitlich auf die Tropfenkette einwirkenden Gasstrom von beispielsweise etwa 2 l/min bei einer Düse mit 1,5 mm Bohrung im Abstand von 15 cm ebenfalls eine geeignete Abstandsvergrösserung der Tropfen erreicht. Vorzugsweise wird der parallel oder senkrecht im unteren Teil der Fallstrecke einwirkende Gasstrom durch ein gekühltes Gas gebildet. Dadurch wird zusätzlich der Erstarrungsprozess beschleunigt.

- 11 -

809851/0152

Von besonderem Vorteil, insbesondere bei Verwendung von Träger-  
substanzen mit hohem Schmelzpunkt, ist es, wenn für das mit der  
Schmelze in Berührung stehende Medium und für das den Strahl und  
die Tropfen umgebende Medium sowie für die gegebenenfalls in der  
Fallstrecke angewendeten Gasströme Inertgase, vorzugsweise Stick-  
stoff oder Argon, verwendet werden.

Zur Vergrösserung des Durchsatzes können mehrere Düsen parallel  
geschaltet werden. Vorzugsweise wird dabei zur Erzielung einer  
besonders gleichmässigen Kugelform und Teilchengrösse jede Düse  
einzelnen von einem Vorratsbehälter gespeist.

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren lässt sich eine Vergrösserung  
des Durchsatzes durch Anwendung hoher Frequenzen und entsprechend hoher Volumengeschwindigkeiten erreichen. Vorzugsweise werden für grosse Durchsätze bei Teilchen von 1200  $\mu\text{m}$  und grösseren Durchmessern Frequenzbereiche von 200 bis 400 Hz und bei Teilchen von 500  $\mu\text{m}$  und kleineren Durchmessern Frequenzen von 1800 bis 2500 Hz eingestellt. Beispielsweise kann mit einer Frequenz von 400 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 1200  $\mu\text{m}$  ein Durchsatz von mehr als 1 kg/h erzielt werden, mit einer Frequenz von 2100 Hz bei einem Teilchendurchmesser von 300  $\mu\text{m}$  ein Durchsatz von etwa 100 g/h.

Es ist für bestimmte Anwendungen vorteilhaft, wenn der Wirkstoff in der Trägersubstanz sehr homogen verteilt ist. Hierfür ist es von Vorteil, wenn eine Trägersubstanz verwendet wird, in der der Wirkstoff löslich ist. Der Wirkstoff wird in diesem Fall in der Schmelze aufgelöst.

Falls eine Löslichkeit nicht vorhanden ist, muss der Wirkstoff sehr fein verteilt in der Schmelze suspendiert werden.

- 12 -

Erfindungsgemäß wird eine gleichmäßige Verteilung dadurch erreicht, dass zunächst der feingemahlene Wirkstoff in der Schmelze, gegebenenfalls bei etwas erhöhter Temperatur, mit einem Intensivrührer gleichmäßig verteilt wird und die so erzeugte Schmelzsuspension in dem beheizten Vorratsbehälter über der Düse weiterhin gerührt wird, um ein Absetzen der Suspension und dadurch ein Verstopfen der Düse zu verhindern.

Von besonderem Vorteil ist es, wenn der maximale Korndurchmesser des suspendierten Wirkstoffes kleiner als ein Drittel des Düsendurchmessers ist, z.B. wenn bei einem Düsendurchmesser von 190  $\mu\text{m}$  der Korndurchmesser des Wirkstoffes kleiner als etwa 60  $\mu\text{m}$  ist.

Es ist auch möglich, Teilchen von etwa 50  $\mu\text{m}$  Grösse herzustellen, wenn die Frequenz mehr als 10 000 Hz beträgt.

Anhand der folgenden Beispiele wird das erfundungsgemäße Verfahren näher erläutert:

#### Beispiel 1

Ein Cetostearylalkohol, ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C, wurde in einem beheizten, doppelwandigen Druckbehälter geschmolzen und auf 80°C temperiert. Mittels Pressluft wurde diese Schmelze bei 0,2 bar Überdruck durch einen am Behälterboden befestigten, wärmebeständigen Kunststoffschlauch von 1 mm lichter Weite zu einer beheizten, auf 80°C temperierten Düse am Schlauchende gefördert, aus der sie als Flüssigkeitsstrahl mit einer Viskosität von 5 cP vertikal herausfloss. Zwischen Druckbehälter und Düse, die in

- 13 -

diesem Beispiel einen Durchmesser von 190  $\mu\text{m}$  hatte, wurde der Schlauch durch ein elektromagnetisches Vibratorsystem in 2100 Schwingungen pro Sekunde versetzt, die sich auf den Flüssigkeitsstrom im Schlauch übertrugen. Durch diese Erregung wurde der ausfliessende Strahl unter dem Einfluss der Oberflächenspannung in 2100 Tropfen je Sekunde von gleicher Grösse zerteilt. Die flüssigen diskreten Tropfen fielen zuerst durch eine 10 cm lange Luftstrecke und anschliessend durch eine mit Pressluft beaufschlagte Luftstrahldüse, die als Ringspaltdüse in Form eines Hohlzylinders ausgebildet war, in der die Tropfen durch den Gasstrom in vertikaler Richtung beschleunigt wurden.

Während des Fallens erstarrten die Tropfen bei Raumtemperatur in einer 2 m langen Luftstrecke und wurden als feste kugelförmige Teilchen in einem Behälter gesammelt.

Der Durchfluss der Schmelze durch die Düse betrug 2,02 g/min, entsprechend 2,49 ml/min. Daraus errechnet sich ein Kugeldurchmesser von 336  $\mu\text{m}$ .

Eine Probe von 1993 Teilchen aus einer Menge von 165 g wurde vermessen, und aus den Messwerten wurden der mittlere Durchmesser und die Standardabweichung berechnet.

Teilchengrößen- bereich ( $\mu\text{m}$ )	Mittlerer Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Standard- abweichung ( $\mu\text{m}$ )	(%)
180 - 540	336	35,8	10,7

- 14 -

Im Teilchengrößenbereich von 291 bis 380  $\mu\text{m}$  ergab sich aus der Messung eine Ausbeute von 90 %.

### Beispiel 2

Als Trägersubstanz für Phenylpropanolaminhydrochlorid als pharmazeutischen Wirkstoff wurde ein wachsartiges Gemisch aus höheren Alkoholen mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C verwendet. Mit Hilfe einer Kolloidmühle wurden 10 Gew.% des feingemahlenen, in der Trägersubstanz unlöslichen Wirkstoffpulvers bei 70°C in der Schmelze 10 min lang suspendiert. Diese homogene Schmelzsuspension wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise zu kugelförmigen Teilchen verarbeitet. Die Schmelzsuspension wurde in den Druckbehälter umgefüllt und mittels Schneckenrührer mit 250 Umdrehungen/min während des ganzen Versuches bei 60°C gerührt, wodurch das Sedimentieren des dispergierten Feststoffes verhindert wurde. Die Viskosität bei 80°C betrug 19 cP. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 600  $\mu\text{m}$  wurde bei der Frequenz von 400 Hz auf 12,6 g/min einreguliert, entsprechend 12,7 ml/min.

Teilchengrößenbereich ( $\mu\text{m}$ )	Mittlerer Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Standardabweichung ( $\mu\text{m}$ )	(%)
598 - 1503	1010	37,6	3,7

Im Teilchenbereich von 900 - 1100  $\mu\text{m}$  betrug laut Messung die Ausbeute 98 %. Ein Teilchen wiegt 0,53 mg und enthält 53  $\mu\text{g}$

- 15 -

Wirkstoff. Die Teilchen hatten gute Kugelform und glatte Oberflächen.

#### Beispiel 3

In einem wachsartigen Gemisch höherer Alkohole mit einem Schmelzpunkt von 50 - 55°C als Trägersubstanz wurden bei 80°C 10 Gew.% feingemahlenes und auf kleiner als 63  $\mu\text{m}$  abgesiebtes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver suspendiert. Diese Schmelzsuspension wurde, wie im Beispiel 1 beschrieben, bei 80°C zu sphärischen Teilchen verarbeitet, wobei die Viskosität bei etwa 10 cP lag. Der Durchfluss durch eine Düse vom Durchmesser 250  $\mu\text{m}$  betrug bei einer Frequenz von 800 Hz 4 ml/min, wobei jede Minute 48000 Teilchen vom Durchmesser 540  $\mu\text{m}$  erzeugt wurden. Von 51 g hergestellten kugelförmigen Teilchen wurden 2584 Stück ausgemessen mit dem Ergebnis, dass im Bereich 501 bis 600  $\mu\text{m}$  89,8 % aller Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von 528  $\mu\text{m}$  bei einer Standardabweichung von 2,4 % lagen. Die Siebanalyse ergab für die Siebfraktion 500 bis 595  $\mu\text{m}$  eine Ausbeute von 82,5 Gew.%. Die Teilchen waren sphärisch und hatten eine glatte Oberfläche. Die Messung der Teilchendichte ergab 0,95 g/cm<sup>3</sup>, woraus sich für die Kugelchen mit 528  $\mu\text{m}$  Durchmesser ein Gewicht von 73  $\mu\text{g}$  errechnet, entsprechend rund 7  $\mu\text{g}$  Wirkstoff je Teilchen.

#### Beispiel 4

In einem Hartfett mit dem Schmelzpunkt 30°C als Trägersubstanz wurden bei 60°C 10 Gew.% feingemahlenes und kleiner als 63  $\mu\text{m}$  abgesiebtes Phenylpropanolaminhydrochlorid als Wirkstoffpulver dispergiert. Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde diese Schmelzsuspension unter Rühren mit einem Schneckenrührer bei 70°C zu

und nach einer Fallstrecke von 3 m Länge bei Raumtemperatur in einem Behälter als feste Kugelchen gesammelt. Die ringförmige Luftstrahldüse mit einem Ringdurchmesser von 10 mm und einer Spaltweite von 0,1 mm erzeugte einen Luftstrahl von 3 l/min in vertikaler Richtung, wodurch eine gleichmässige Beschleunigung der Teilchen erreicht wurde. Darauf ist es zurückzuführen, dass nur 1,4 % Überkorn durch Zusammenschmelzen von Tropfen während des Fallens entstanden. Von 67 g wurden 4093 Teilchen vermessen.

Der mittlere Durchmesser aller gemessenen Teilchen betrug 525  $\mu\text{m}$ , die Standardabweichung 18,3  $\mu\text{m}$ . Bei einer Dichte von 1,01  $\text{g/cm}^3$  ergibt sich eine Teilchenmasse von 0,769 mg, der Durchsatz betrug 220 g Wachskugelchen pro Stunde mit einer Ausbeute von 98,6 % im Korngrössenbereich 480 - 570  $\mu\text{m}$ .

Frankfurt/Main, 23.5.1977

Dr. Br.-Bi

809851/0152

DE 2,725,924 A1

---

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Company  
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

Code: 5000-73373

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY  
GERMAN PATENT OFFICE  
PATENT NO. 2,725,924 A1  
(Offenlegungsschrift)

Int. Cl.<sup>2</sup>: B 01 J 2/18  
A 61 J 3/06

Filing No.: P 27 25 924.1-41

Filing Date: June 8, 1977

Publication Date: December 21, 1978

METHOD FOR PRODUCTION OF SPHERICAL PARTICLES FROM  
LOW-MELTING SUBSTANCES

Applicant: HOBEG Hochtemperaturreaktor-  
Brennelement GmbH  
[HOBEG High Temperature Reactor  
Fuel Element GmbH]  
6450 Hanau

Inventors: Martin Kadner  
6457 Maintal

Dr. Hans Huschka

Dr. Karl-Gerhard Hackstein

Dr. Gerhard Spener  
6450 Hanau

Petition for examination submitted in accordance with § 28 of the Patent Law.

Publications considered in the determination of  
patentability:

DE-AS 11 57 202  
FR 12 96 788  
US 31 23 855  
DE-OS 27 11 761

DE-OS 20 24 346

DE-OS 19 18 685

AT 2 94 022

CH 5 28 299

AT 3 35 411

FR 22 59 640

GB 14 54 884

US 39 75 472

US 38 36 611

US 29 68 833

US 29 21 335

DD-Z: Chem. Techn., Vol. 21

(1969), pp. 461-467

### Claims

1. A method for production of spherical particles with a diameter between 50 and 2500  $\mu\text{m}$  in a narrow particle size range from low-melting organic substances with a melting point lower than 120°C, optionally with active agents dissolved or dispersed in them, by making the molten substances, which have been put into oscillation by high frequency vibrations, flow from a nozzle with distribution of the jet into discrete droplets of specific size, which, after becoming spherical, solidify in free fall, which is characterized by the fact that the difference between the nozzle exit temperature of the jet and the temperature of the medium surrounding the droplets and the cooling rate of the resulting droplets are set so that the droplets achieve an ideal spherical state before the start of solidification, and the solidification and consolidation of the spherical droplets then takes place at a high rate.

2. A method as in Claim 1, which is characterized by the fact that the temperature difference between the nozzle exit temperature of the melt and the surrounding medium is between 10 and 100°C and the cooling rate of the resulting droplets is 0.5 to 5°C/cm.

3. A method as in Claims 1 and 2, which is characterized by the fact that a gas stream, whose temperature is above room temperature, flows over the jet exiting the nozzle and the resulting droplets.

4. A method as in Claims 1 to 3, which is characterized by the fact that the temperature gradient of the droplet and particle falling zone is controlled by heating or cooling the surrounding container wall.

5. A method as in Claims 1 to 4, which is characterized by the fact that a gas stream is directed vertically or parallel to the stream of droplets that is formed.

6. A method as in Claims 1 to 5, which is characterized by the fact that an inert gas is used for the medium that is in contact with the melt and that surrounds the droplets.

7. A method as in Claims 1 to 6, that frequency ranges of 200-400 Hz are set for the production of particles with diameters 1200  $\mu\text{m}$  and greater and frequencies of 1800 to 2500 Hz are set in the case of particles of diameter 500  $\mu\text{m}$  and smaller.

8. A method as in Claims 1 to 7, which is characterized by the fact that when using melts with active agents dispersed in them the melt is intensively stirred before entering the nozzle, and the maximum particle size of the dispersed active agent must be less than one-third of the nozzle diameter.

The invention concerns a method for production of spherical particles with a diameter between 50 and 2500  $\mu\text{m}$ , preferably 250 to 2000  $\mu\text{m}$ , from low-melting organic substances with a melting point lower than 120°C, with active agents dispersed or dissolved in them, by having these substances flow in molten state from vibrating nozzles and solidify in free fall. These spherical particles are preferably used for production of drugs with sustained release of the active agent in the body.

Small spherical particles, frequently called pellets or pills, are manufactured by the pharmaceutical industry for introduction of medicinal active agents into the human or animal body. These particles consist primarily of so-called carrier substances and they contain the active agents in dissolved or suspended form. Frequently these particles are coated with thin layers of specific thickness and then are combined, for example, in capsules. While the capsule walls and coating layers dissolve when introduced into the body, the carrier substances in general are sparingly soluble or insoluble and release the active agent at a specific rate in the body. This release rate is dependent on the properties of the carrier substance and the size and surface area of the particles.

To achieve uniform release of these active agents in the body, these properties have to be as uniform as possible from particle to particle and the size distribution of the particles has to be kept within very narrow limits and remain constant from batch to batch.

For the production of such particles from a carrier substance and active agent there are known granulation methods, in which the particles are formed from a powder, possibly with the addition of binders, in coating drums or on rotating or oscillating disks. Disadvantageous factors with these methods are the different and varying granulation capacity of the powders, the significant scattering of properties such as density, porosity and surface quality from particle to particle, and the great scattering of the particle sizes of the granulate, which is too high for the said purpose and which, after screening, gives an unjustifiably low yield. In addition, dry mixing the powders of carrier substance and active agent does not guarantee uniform distribution of the active agent in the carrier.

A second method for particle production is spray drying, in which a solution or suspension is sprayed into a heated space through nozzles. However, with this method the range of diameters of the particles is even broader than with granulation and the variations of properties are likewise greater. These disadvantages also exist when one tries to spray a melt or melt suspension into a cooled space.

Furthermore, having a melt exit a nozzle by drops or flow out from a nozzle, where in the latter case the stream breaks up into droplets under specific conditions, is known. However, in this case only low throughputs can be achieved, so that this method as well is in general excluded from industrial use for economic reasons.

Thus, the task of this invention was to find a method for production of spherical particles with a diameter between 50 and 2500  $\mu\text{m}$  from low-melting organic substances that have melting points under 150°C, with active agents dissolved or dispersed in them, which ensures a uniform particle size and constant particle properties, with good distribution of the active agent in the carrier substance and high throughputs.

This task is solved by the fact that the molten substances, which are put into oscillation by high frequency vibrations, flow through a nozzle and the stream divides into discrete droplets of specific size, which solidify in free fall after developing a spherical shape, where in accordance with the invention the difference between the nozzle exit temperature of the stream and the temperature of the medium surrounding the droplets and the cooling rate of the resulting droplets are set so that the droplets reach an ideal spherical state before the beginning of solidification, and the solidification and consolidation of the spherical particles then takes place at a high rate.

With the method in accordance with the invention, temperature differences of 10 to 100°C between the nozzle exit temperature of the melt and the temperature of the medium surrounding the droplets have proven to be effective, and the cooling rate should lie between 0.5 and 5°C/cm. The solidification rate is not critical; one only has to ensure that, after falling through the solidification zone, which can, for example, be as much as 10 m long, the solidified particles are consolidated to such an extent that deformations can no longer occur when they impact against the bottom of the receiver.

To produce the particles, first the finely divided, in general finely ground, active agent is dissolved or dispersed in the molten carrier substance. Various pharmaceutical agents, for example, ones to be introduced into the body via the gastrointestinal tract, can be used as active agents. As carrier substances one uses above all waxy or fatty substances, which do not dissolve or dissolve only very slowly, in the gastrointestinal tract, for example, so that the particles are effective as active agent depots in the body. In general, carriers with melting points or softening points and melting ranges between about 30 and 120°C, preferably under 90°C, such as fats,

fatty alcohols, paraffin waxes and other waxy substances, both natural substances as well as synthetic substances, are generally used.

The melt of the carrier substance with the active agent dissolved or suspended in it is kept at a specific temperature in a thermostated storage tank connected to a nozzle. The nozzle exit temperature of the melt is of crucial importance for the conduct of the process. The nozzle exit temperature must, in each case according to the melting point, particle size and amount of suspended active agent, be about 10 to 70°C over the melting point of the carrier substance, so that the viscosity of the melt with the active agent contained in it is sufficiently low for the surface forces necessary for sphere formation to become effective as the stream of melt breaks up and at the moment of the formation of the spherical droplets. In order to obtain a spherical form as close to ideal as possible, the melt at the nozzle exit temperature must, as far as possible, have a viscosity of less than 60 cP, preferably about 10-20 cP (corresponding to 0.1-0.2 g/cm<sup>2</sup>sec). The nozzle exit temperature itself is only limited from above by the fact that the various active agents and carrier substances break down at higher temperatures. With the method in accordance with the invention, the nozzle exit temperature is between 40 and 150°C in each case according to carrier substance, particle size and proportion of suspended active agent.

In order to obtain uniform flow of the melt through the nozzles and uniform droplet formation from the outgoing stream, the flow rate should be kept as constant as possible and in the case of particle sizes of 50 to 2500 µm should lie in the range from 1 to 100 cm/sec. This is achieved by forcing the melt through the nozzle at constant temperature and constant pressure. The melt storage tank is, for this reason, advantageously temperature-controlled and provided with a stable gas pressure. Preferably, pressures between 0.1 and 1 bar over pressure are used.

A constant harmonic oscillation with a frequency of at least 50 Hz is imposed on the stream leaving the nozzle, which breaks up the stream into an equal number of particles per second. The size of the particles that form is dependent on the frequency and the selected volume flow rate of the outgoing melt. The nozzle diameter, which determines the diameter of the stream of melt, has to be matched to the required particle size in order to achieve good droplet formation.

In the interval of time between the exit of the melt from the nozzle and the formation of the droplets in exact spherical shape heat exchange, thus cooling, takes place with the surrounding medium. The falling zone in this time interval normally is between 2 and 30 cm, where the cooling rate is preferably between 0.5 and 5°C per cm.

It proved to be particularly advantageous, especially when using carrier substances with a high melting point, to have a stream of gas whose temperature is above room temperature flow around the stream leaving the nozzle and the resulting droplets, in order to reduce the cooling rate. The cooling rate should always be under a value of about 5 degrees per cm of falling zone

in order to produce a good spherical shape. The gaseous medium that surrounds the stream leaving the nozzle can be heated by a heating jacket surrounding this part of the falling zone. A gas flow that improves heat transfer arises through convection. Of particular advantage is the use of a preheated gas flow, which is introduced with an annular nozzle, for example.

While the melt substance has to have a sufficiently low viscosity up to the instant of the formation of the spherical shape, the subsequent solidification operation has to be initiated and concluded as rapidly as possible, so that this spherical shape continues to be maintained during the solidification. During the solidification operation the droplet is first cooled to the solidification temperature, then the heat of melting is removed, until the droplet is completely solidified. The solidified spherical droplet is then collected at the end of the falling zone, when it has sufficient strength to exclude deformation upon impact. For this it is necessary with many carrier substances to cool the particles by 10 to 30°C below the solidification temperature in the lower part of the falling zone, with the solidification temperature of many fats and waxes being about 10 to 20°C below the melting point.

Falling zones of at least about 1 m are necessary for the conduct of the solidification operation in accordance with the invention. In the case of particles with a large diameter a particularly large amount of heat must be removed, for which a correspondingly long falling zone is necessary. It proved to be particularly advantageous to control the temperature gradient in the lower part of the falling zone by cooling the surrounding vessel wall and in this way to make the falling zone shorter. Cooling the vessel wall along the falling zone to +10 to -20°C is advantageous. In addition, it is particularly advantageous to cool the collection vessel at the lower end of the falling zone to about -30°C in order to avoid agglomeration or caking in the case of particles with low melting point.

It was additionally found that contact and thus flowing or sticking together of the still liquid or soft particles is prevented by a gas stream that acts parallel from above or perpendicular to the droplet stream that is formed, since the distance between the droplets is increased by this gas stream. Through this impact with a gas stream from above one additionally obtains the advantage that the relative velocity between the droplets and the surrounding air is reduced and thus air friction is reduced, so that the formation of round particles in the cooling operation progresses more easily. It turned out that, for example, by using an annular gap nozzle with a diameter of 10 mm and gap of 0.1 mm with a gas flow of 3 L/min a suitable increase of spacing is achieved by the parallel gas stream, so that a narrow particle size distribution of the resulting particles is achieved. Similarly, a suitable increase of distance between particles is also achieved by a gas stream acting sideways on the droplet chain at, for example, approximately 2 L/min with a nozzle with a 1.5 mm orifice at a distance of 15 cm. Preferably the gas stream acting

parallel or perpendicularly in the lower part of the falling zone is formed by a cooled gas. In this way the solidification process is additionally accelerated.

It is of particular advantage, especially when using carrier substances with a high melting point, if inert gases, preferably nitrogen or argon, are used for the medium in contact with the melt and for the medium surrounding the stream and the droplets as well as for the gas flows that are optionally used in the falling zone.

To increase the throughput, several nozzles can be connected in parallel. To achieve a particularly uniform spherical shape and particle size each nozzle is preferably supplied separately from a storage vessel.

With the method in accordance with the invention an increase of the throughput can be achieved by using high frequencies and correspondingly high volume flow rates. Preferably frequency ranges of 200 to 400 Hz are set for large throughputs in the case of particles of diameters 1200  $\mu\text{m}$  and larger and frequencies from 1800 to 2500 Hz are set for particles with diameters 500  $\mu\text{m}$  and smaller. For example, a throughput of more than 1 kg/h can be achieved with a frequency of 400 Hz for a particle diameter of 1200  $\mu\text{m}$ , while a throughput of about 100 g/h can be achieved with a frequency of 2100 Hz at a particle diameter of 300  $\mu\text{m}$ .

For certain applications it is advantageous if the active agent is very homogeneously distributed in the carrier substance. For this it is advantageous if a carrier substance in which the active agent is soluble is used. The active agent in this case is dissolved in the melt.

If the active agent is not soluble in the melt, it has to be suspended in a very finely distributed form in the melt.

In accordance with the invention uniform distribution is achieved by first uniformly distributing the finely ground active agent in the melt, optionally at somewhat elevated temperature, with a high speed stirrer and continuing to stir the melt suspension thus produced in the heated storage vessel above the nozzle in order to prevent settling of the suspension and thus plugging of the nozzle.

It is of particular advantage when the maximum particle diameter of the suspended active agent is smaller than one third of the nozzle diameter, for example, for a nozzle diameter of 190  $\mu\text{m}$  the particle diameter of the active agent is less than about 60  $\mu\text{m}$ .

It is also possible to produce particles about 50  $\mu\text{m}$  in size, if the frequency is more than 10,000 Hz.

The method in accordance with the invention is illustrated in more detail by means of the following examples:

### Example 1

A cetylstearyl alcohol, a waxy mixture of higher alcohols with a melting point of 50-55°C, was melted in a heated, double-walled pressurized receiver and held at a temperature of 80°C. This melt was forced by means of compressed air at 0.2 bar overpressure through a heat resistant plastic tube with a 1 mm inside diameter affixed at the bottom of the receiver to a heated nozzle at the tube end maintained at 80°C, from which it flowed out vertically as a liquid stream with a viscosity of 5 cP. Between the pressurized vessel and the nozzle, which in this example had a diameter of 190 µm, the tube was put into oscillation at 2100 oscillations per second by an electromagnetic vibrator system and these oscillations were conveyed to the liquid stream in the tube. The outgoing stream was divided into 2100 drops of equal size per second through this agitation, under the effect of surface tension. The discrete liquid drops initially fell through a 10 cm long air zone and then through an air stream nozzle supplied with compressed air, which was formed as an annular gap nozzle in the form of a hollow cylinder, in which the droplets were accelerated in the vertical direction by the gas stream.

During the fall the droplets solidified at room temperature in a 2 m long air zone and were collected in a receiver as solid spherical particles.

The flow rate of the melt through the nozzle was 2.02 g/min, corresponding to 2.49 mL/min. From this a spherical particle diameter of 336 µm is achieved.

A sample of 1993 particles out of 165 g was measured and the average diameter and standard deviation were calculated from the measured values.

Teilchengrößen- bereich (µm) ①	Mittlerer Durchmesser (µm) ②	Standard- abweichung (µm) (%) ③
180 - 540	336	35,8 10.7

Key: 1 Particle size range (µm)  
2 Average diameter (µm)  
3 Standard deviation (µm) (%)

The measurements indicated a yield of 90% in the particle size range from 291-380 µm.

### Example 2

A waxy mixture of higher alcohols with a melting point of 50-55°C was used as carrier substance for phenylpropanolamine hydrochloride as a pharmaceutical active agent. Using a colloid mill 10% by weight of the finely ground active agent powder, which is insoluble in the carrier substance, was suspended over a period of 10 min in the melt at 70°C. This homogeneous melt suspension was processed to spherical particles in the manner described in Example 1. The melt suspension was put into the pressurized receiver and stirred by means of a screw stirrer at 250 rpm during the entire experiment at 60°C, thus preventing sedimentation of the dispersed solids. The viscosity at 80°C was 19 cP. The flow rate through a nozzle with a diameter of 600 µm was set to 12.6 g/min, corresponding to 12.7 mL/min, at a frequency of 400 Hz.

Teilchengrößen- bereich (µm)	Mittlerer Durchmesser (µm)	Standard- abweichung (µm)	(%)
598 - 1503	1010	37,6	3,7

Key: 1 Particle size range (µm)  
 2 Average diameter (µm)  
 3 Standard deviation (µm) (%)

According to the measurements the yield was 98% in the particle range of 900-1100 µm. One particle weighs 0.53 mg and contains 53 µg active agent. The particles had a good spherical shape and smooth surface.

### Example 3

10% by weight finely ground phenylpropanolamine hydrochloride that had been screened to smaller than 63 µm was suspended as active agent powder at 80°C in a waxy mixture of higher alcohols with a melting point of 50-55°C as carrier substance. This melt suspension was processed at 80°C to spherical particles as described in Example 1, with the viscosity being about 10 cP. The flow through a nozzle with a diameter of 250 µm was 4 mL/min at a frequency of 800 Hz, and 48,000 particles with a diameter of 540 µm were produced per minute.

2584 pieces were measured out of 51 g of spherical particles that were produced, with the result that 89.8% of all particles, with an average diameter of 528  $\mu\text{m}$ , were in the range of 501 to 600  $\mu\text{m}$ , with a standard deviation of 2.4%. Sieve analysis showed a yield of 82.5% by weight for the 500-595  $\mu\text{m}$  sieve fraction. The particles were spherical and had a smooth surface. Measurement of the particle density gave 0.95  $\text{g}/\text{cm}^3$ , from which a weight of 73  $\mu\text{g}$  was calculated for particles with a 528  $\mu\text{m}$  diameter, which corresponded to around 7  $\mu\text{g}$  active agent per particle.

#### Example 4

10% by weight finely ground phenylpropanolamine hydrochloride that had been screened to smaller than 63  $\mu\text{m}$  was dispersed as active agent powder at 60°C in a solid fat with a melting point of 30°C as carrier substance. As described in Example 1, this melt suspension was processed to spherical particles at 70°C with stirring using a screw stirrer. The relatively high temperature of 70°C was chosen in order to reduce the viscosity and establish it in the range under 50 cP that is favorable for droplet formation, since the addition of 10% by weight solids increased the viscosity of the melt relatively significantly, for example, at 60°C from 18 to 54 cP.

The flow through a 250  $\mu\text{m}$  nozzle was 4.9 mL/min and 48,000 droplets per minute were generated at 800 Hz frequency, which were accelerated by an air jet nozzle in the direction of the fall. The droplets solidified in a 4 m long tube cooled to -15°C, in which there was a mild counter flow of air, and were collected in a deeply chilled tube. The spheres were flowable and did not stick together at temperatures below +10°C, and their surface was smooth and glossy.

Of 129 g particles that were produced, a sample of 3751 particles was measured, of which 91.7% were in the 500-630  $\mu\text{m}$  particle size range, the average diameter was 577  $\mu\text{m}$  and the standard deviation 3.1%. If the particle weight is 0.102 mg, the active agent content is 10  $\mu\text{g}$ .

#### Example 5

A wax with a melting point of 76-82°C (paraffin wax) was forced through a heated 250  $\mu\text{m}$  diameter nozzle at 145°C, as described in Example 1. Under the effect of an electromagnetic oscillation system the outgoing stream formed 48,000 discrete droplets per minute at 800 Hz. Below the nozzle the stream was surrounded by a cylindrical heating jacket with a diameter of 4 cm and length of 15 cm, which was heated to 145°C. The droplets were then accelerated into an air jet nozzle, which was 18 cm below the nozzle outlet, in the direction of falling and, after a falling zone 3 m long, were collected at room temperature in a receiver as solid spherical particles. The annular air jet nozzle with a ring diameter of 10 mm and a gap width of 0.1 mm produced an air stream of 3 L/min in the vertical direction, through which uniform acceleration of the particles was achieved. This is the reason that only 1.4% oversize

granules due to melting together of droplets during the fall resulted. Of 67 g 4093 particles were measured.

The average particle diameter of all of the measured particles was 525  $\mu\text{m}$  and the standard deviation was 18.3  $\mu\text{m}$ . For a density of 1.01  $\text{g/cm}^3$  this gives a particle weight of 0.769 mg, the throughput was 220 g wax spheres per hour with a yield of 98.6% in the 480-570  $\mu\text{m}$  particle size range.